

東北次世代がんプロ養成プラン
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

**東北大学腫瘍内科
九州大学血液・腫瘍・心血管内科
合同研究会プログラム**

**第1回腫瘍内科医交流セミナー
報告書**

平成30年5月

ご挨拶

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野 石岡 千加史 教授 (東北次世代がんプロ養成プラン・運営委員会委員長)

平成 29 年度から文部科学省の「多様な新ニーズに対応するがん専門医療人材（がんプロフェッショナル）養成プラン」（いわゆる第 3 期がんプロ）がスタートし、がんゲノム医療、希少がん・難治がんへの対策に加え、小児、AYA 世代および高齢者のがんを含む患者のライフステージへの対応など、国の第 3 期がん対策推進基本計画の課題を解決できる医療従事者や研究者の養成が求められるようになりました。第 2 期までのがんプロでは、がん医療水準の均てん化のために放射線治療、化学療法、手術療法、緩和医療などの医療分野で、専門医や医師以外のメディカル・スタッフを養成することが中心課題でしたので、第 3 期は正に「多様な新ニーズ」への対応が求められています。しかし、がんゲノム医療、希少がん・難治がん、小児、AYA 世代および高齢者のがん対策など医学的エビデンスの構築が遅れているこれらの分野に関しては、これらの新ニーズに対応できる専門医療人は極めて少なく、その養成は急務であると同時に、この分野の医学を発展させるがん研究者の養成も必要です。さらに、各医療機関で新ニーズに対応できる診療体制を構築し臨床研究を効率的に推進する必要がありますが、このような高度ながん医療体制の整備は全ての地域がん診療連携拠点病院が単独で行うことは困難であり、今後はがんゲノム医療中核拠点病院や小児がん拠点病院との地域での連携体制の構築がより一層必要になると考えられます。

このような背景から、私達「東北次世代がんプロ養成プラン」の連携 4 大学（東北大学、山形大学、福島県立医科大学、新潟大学）はこの第 3 期がんプロにおいて種々の課題を拠点内のみならず拠点間で連携して対応する計画を立てました。そして第 1 期から第 3 期がんプロまで九州地方のがんプロ拠点大学として多くの実績をあげてこられた九州大学がんプロ拠点と連携し、腫瘍内科の若手研究者養成のための学術交流を行うことは極めて有意義なことと考え、九州がんプロを牽引される九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座の馬場英司教授にご相談申し上げたところ、腫瘍内科医交流セミナーの共催にご賛同をいただきました。開催にあたり、馬場教授をはじめ、九州大学の教員先生方や事務方には大変お世話になりました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座 馬場 英司 教授 (新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン・幹事コーディネーター)

平成 19 年度より文部科学省の事業としてスタートした「がんプロフェッショナル養成プラン」は、平成 24 年度より「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」事業に引き継がれ、10 年間にわたり本邦のがん医療専門人材の育成に成果を上げてきました。この事業では複数の大学のグループからなる拠点を全国に作り、拠点毎での特徴を生かした教育の取組みを推進して参りました。そして新たに平成 29 年度からは「多様な新ニーズに対応するがん専門医療人材（がんプロフェッショナル）養成プラン」（新がんプロプラン）として、がん医療を巡る環境が急速に変化する中で新たな課題を解決できる専門人材の育成事業が進められています。この新がんプロプランでも拠点単位の個性的な事業が展開されていますが、これらの取組みの情報を拠点間で共有する機会を持つことは、がん専門人材の育成に大きな意義があると考えられます。

本年度の「東北次世代がんプロ養成プラン」の選定大学として事業を推進されている、東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学講座（腫瘍内科）は本邦のがんの基礎・臨床研究を長く牽引してきました。また腫瘍内科専門医の育成にも尽力され、同講座出身の多くのがん薬物療法専門医が全国各地で活躍しています。新がんプロプランの重要なテーマ「がんゲノム医療」についても既に多くの実績のある同講座の教員、がんプロ履修生と交流する学術セミナーに参加して直接議論することは、九州拠点の私達にとり貴重な情報を得る機会となります。

平成 30 年 3 月 24 日に宮城県仙台市で開催された今回のセミナーは、東北大学臨床腫瘍学講座の石岡千加史教授の大変なご尽力により開催が可能となりました。ここに深く感謝申し上げます。またセミナーの運営にご協力頂きました東北大学、九州大学の教員および事務担当の皆様にも心より御礼を申し上げます。

開催概要

- 日 時 : 2018 年 3 月 24 日 (土) 18 時 00 分～
- 会 場 : 仙台国際ホテル 6 階「萩の間」(宮城県仙台市青葉区中央 4-6-1)
- 主 催 : 東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野 ※第 2 回は九州大学側が主催予定。
- 後 援 : 東北次世代がんプロ養成プラン、新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

- スケジュール : 総合司会 高橋 信 先生 (東北大学)

1. Opening Remarks (企画の経緯) (18:00～18:05)

石岡 千加史 先生 (東北大学)

2. 研究発表 (18:05～19:25)

司会 草場 仁志 先生 (九州大学)、高橋 雅信 先生 (東北大学)

(1) 東北大学演者 20 分 (発表 15 分、質疑 5 分)

笠原 佑記 先生「FCγRIIB の腫瘍微小環境形成への役割」

(2) 九州大学演者 20 分 (発表 15 分、質疑 5 分)

伊東 守 先生「腔水症検体を用いた TAM から CAF への分化機構の解明」

(3) 東北大学演者 20 分 (発表 15 分、質疑 5 分)

大内 康太 先生「DNA メチル化ステータスに基づく体外診断薬の開発」

(4) 九州大学演者 20 分 (発表 15 分、質疑 5 分)

中野 倫孝 先生「TGF-beta シグナルを介した脱分化による癌幹細胞性の獲得」

3. Closing Remarks (講評ほか) (19:25～19:30)

馬場 英司 先生 (九州大学)

実施報告

東北大学病院 腫瘍内科 博士課程 3年 笠原 佑記

2018年3月24日に仙台で開催されました、第1回腫瘍内科医交流セミナーにて私は一般演題の中で「FcγRIIBの腫瘍微小環境形成への役割について」というテーマで発表をさせて頂きました。

私の研究テーマであります FcγRIIB は IgG 抗体に結合する Fcγ受容体の中で唯一の抑制性受容体であり、腫瘍微小環境において抗腫瘍免疫を抑制する役割を果たしている可能性が示唆されております。私はこの FcγRIIB のノックアウトマウスを用いて腫瘍免疫に与える影響を検討しており、今回の研究会では in vivo での腫瘍増大への影響、in vitro での腫瘍細胞への細胞性免疫、液性免疫の関与と腫瘍局所における遺伝子発現、免疫細胞への影響についてデータを提示致しました。質疑応答では FcγRIIB がどのような細胞に発現し、それらが細胞の機能にどのような影響を与えているか、抗体のサブタイプとの関連などにつきましてご質問を頂きました。これらのご質問は今後の研究を進めるにあたって非常に重要なポイントであり、有意義なディスカッションができたかと思えます。

九州大学血液・腫瘍・心血管内科の先生方の研究発

表では腹水検体を用いた TAM と CAF の相互作用、大腸癌検体を用いた TGF-beta シグナルの意義につきまして研究データをご提示いただきました。また私は普段培養細胞とマウスを用いて実験を行っており、臨床検体を用いた解析やオルガノイド培養法という研究手法は大変興味深く、自分とは別の切り口での腫瘍免疫に触れることができ大変勉強になりました。学年の近い中野倫孝先生、伊東守先生が論理的かつ非常にわかりやすいご発表をされていたことに強く感銘を受けるとともに、今後の研究への刺激を受けました。

今回第1回という初めての試みでありましたが、大変有意義な経験をすることができました。空港でのトラブルがあるなか、遠く仙台までお越しいただきました馬場英司先生、草場仁志先生、中野倫孝先生、伊東守先生、そして今回、未完成の研究内容にも関わらず発表の機会をいただきましたことをこの場をお借りし深く御礼申し上げます。

本合同研究会が第2回、第3回と続き、両大学が交流を深め切磋琢磨しながら研究、診療が向上していくことを心より祈念いたしております。

九州大学大学院医学系学府 博士課程 4年 伊東 守

2018年3月24日、宮城県仙台市の仙台国際ホテルにて『東北大学腫瘍内科/九州大学血液・腫瘍・心血管内科合同研究会プログラム』が開催されました。このプログラムは「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」、「東北次世代がんプロ養成プラン」にも後援頂き、九州大学血液・腫瘍・心血管内科、東北大学腫瘍内科のがんの制御に向けた基礎研究の報告およびディスカッションを行いました。また、それぞれの地域の腫瘍内科の活動について情報交換を行いました。

私は一般演題として、「腔水症検体を用いた TAM と CAF 相互作用の解明」という題目で発表させていただ

きました。私たちが日々診療している消化器癌は時折、腹膜播種と呼ばれる病態を形成します。腹腔内にがん細胞が撒き散って無数の微小転移を形成する病態ですが、しばしば大量の腹水を伴い、腸管、腸間膜の線維化を引き起こし、腸閉塞などの合併症を来します。主に線維芽細胞と呼ばれる細胞が組織の線維化をもたらしていますが、がんに伴う線維芽細胞は種々の因子を分泌することでがん細胞そのものの成長を促します。この線維芽細胞をがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) と呼びます。なぜ腹膜播種で線維芽細胞の増生が起こるのか、私はその原因として腹水内のマクロファージに着目しま

した。がんに伴うマクロファージもがん関連マクロファージ (tumor associated macrophage: TAM) と呼ばれ、様々な機能を有しています。TAM と CAF の相互作用と腹腔内の線維化の関連について研究の成果を発表しました。マクロファージが誘導する線維化にはある factor X が重要な役割を果たしています。質疑応答では「癌の由来組織によって、その factor X の多寡や、繊維化の起こりやすさが違うのか。癌のゲノム変異との関連はあるのか」といった質問が寄せられました。残念ながらまだデータは手元にありませんでしたが、非常に興味深い質問でした。東北大学腫瘍内科はがんゲノム解析研究に積極的に取り組んでおり、その観点からの質問を頂くことで、今後の研究の展開に役立てることができました。

また研究会後のフリーディスカッションでは、これ

からのがんゲノム医療に関しての議論を深めました。九州大学病院、東北大学病院はそれぞれがんゲノム医療中核拠点病院として指定を頂きましたが、東北大学では腫瘍内科が、がんクリニカルシーケンスを主導されており、現時点での状況や課題を伺うことができました。

東北大学腫瘍内科と九州大学血液・腫瘍・心血管内科は遠く離れているものの、多くの類似点があります。例えば、取り扱っている癌の種類や、組織の規模、拠点にしている都市の規模（福岡市、仙台市）などが挙げられ、私たちにとって参考にさせていただくことが数多くあります。臨床もゲノム医療という未知の時代が到来しようとしています。今後も交流を続け双方の地域のがん診療の発展につながることを希望しています。

東北大学病院 腫瘍内科 大内 康太（東北がんプロ修了生）

今回開催されました第1回『東北大学腫瘍内科／九州大学血液・腫瘍・心血管内科合同研究会プログラム』は、九州大学の馬場教授と当研究室の石岡教授とのご縁がきっかけとなり、企画が動き出しました。学会や研究会で九州大学の先生方の発表を拝聴することはあっても、お互いの研究内容についてじっくりディスカッションをさせて頂く機会はありませんでしたので、大変貴重な経験ができることに胸が躍りました。開催準備に際しては石岡教授より東北大学側の実務担当を拝命し、両教授のご指導を賜りつつ、九州大学の中野倫孝先生にも多大なご協力を頂きながら取り組ませて頂きました。会が無事開催されましたのも偏に先生方のご指導・ご高配によるものであり、この場を借りて深く御礼を申し上げます。

私は一般演題の中で「DNA メチル化ステータスに基づく体外診断薬の開発」というテーマで発表をさせて頂きました。私は東北がんプロ履修生の時代から大腸癌の治療効果感受性を予測する新規バイオマーカーの探索に取り組んでおり、そのなかで DNA メチル化ステータスが抗 EGFR 抗体薬に治療効果と関連することを見出し、学位論文としてまとめさせて頂きました。現在は本成果を実臨床に活かすべく体外診断薬の開発に取り組んでおります。近年大腸癌の治療効果

予測（もしくは予後予測因子）として原発巣の位置や CMS 分類と行った概念が注目を浴びつつありますが、抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測という点では私たちのメチル化ステータスに基づく分類が最も有望と考えられることを具体的なデータを示しながら発表させて頂きました。研究発表の司会をお勧め頂きました草場仁志先生はじめ、九州大学の先生方からは DNA メチル化ステータスと抗 EGFR 抗体薬の治療効果が相関することの根底にある分子生物学的な根拠（抗 EGFR 抗体薬の感受性を規定するメチル化サイトの絞り込みや遺伝子発現との相関、高メチル化群腫瘍と低メチル化群腫瘍の発生機構の違い等）について多数のご質問を頂きました。中野先生や伊東先生のご発表や頂いた質問から、九州大学の先生方が常に目の前の現象が「なぜ起こるのか」ということを意識して捉えておられることが伝わり、研究者として見習わなければならない姿勢と痛感いたしました。ご質問を頂いたにも関わらず明確なご回答を示すことができなかった点はいずれも本研究を発展させるうえで重要な課題であり、検討結果を今後の合同研究会でご報告できるよう一層研究活動に励む所存です。

文末で恐縮ですが、合同研究会開催当日の空港での着陸トラブルによる予約便欠航というアクシデント

に遭遇しながらも、遠く仙台までお越し頂きました馬場英司先生、草場仁志先生、中野倫孝先生、伊東守先生には重ねて御礼を申し上げます。今回の合同研究会では、普段行っている自身の研究グループ内だけのディスカッションでは得がたい新しい着眼点や様々

なモチベーションを得ることが出来ました。今後も九州大学と東北大学との交流を通じて未来のがん治療へつながる研究が発展いたしますことを心より願っております。

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 中野 倫孝（九州がんプロ修了生）

平成 30 年 3 月 24 日仙台国際ホテルにて第 1 回の『東北大学腫瘍内科／九州大学血液・腫瘍・心血管内科合同研究会プログラム』が開催され、東北大学から石岡千加史教授はじめたくさんのスタッフの先生方、九州大学からはがんプロ教員・がんプロ卒業生・がんプロ大学院生として、馬場英司、草場仁志、中野倫孝、伊東守の 4 名が参加いたしました。この合同研究会が開催されるに至ったのは、平成 29 年夏、九州大学のカンファレンスで石岡教授に素晴らしいご講演をいただいたご縁があります。その際に、東北大学と九州大学で定期的な交流の場を設けたいという、石岡教授、馬場教授お二人の考えから今回の企画が生まれました。本研究会の開催準備にあたりましては、東北大学の大内康太先生に大変お世話になり、九州大学側の実務を担当させていただいた私も大変良い経験になりました。

発表に関しては、18 時から「第 1 回腫瘍内科医セミナー」として、総司会が東北大学の高橋信先生のもと、石岡教授の opening remarks から始まり、研究発表として九州大学 草場仁志先生、東北大学 高橋雅信先生の司会のもと、①東北大学 笠原佑記先生「FCγR II B の腫瘍微小環境形成への役割」②九州大学 伊東守先生「腔水症検体を用いた TAM から CAF への分化機構の解明」③東北大学 大内康太先生「DNA メチル化ステータスに基づく体外診断薬の開発」④九州大学 中野倫孝「TGF-beta シグナルを介した脱分化による癌幹細胞性の獲得」の 4 つの演題の研究発表が行われました。ゲノミクス・エピジェネティクス、腫瘍免疫、腫瘍微小環境、癌幹細胞に関して、基礎研究から臨床研究まで多岐に渡る演題について、幅広い視点からの活発な質疑応答がなされ、我々とし

てはとても勉強になり、かつ刺激になりました。

私は、癌幹細胞の分化制御機構に関する演題を話させていただきました。大腸癌臨床検体を用いたマイクロアレイ、シングルセル PCR、多重免疫染色の結果に基づき、TGF-beta シグナルおよびその下流の TWIST1 が癌幹細胞性の維持に重要であることを示した研究ですが、臨床検体由来の癌幹細胞の分化を観察する上で用いたオルガノイド培養法という研究手法に関して多数の質問を受けました。この培養法における培養効率と遺伝子変異の関連を問う質問、癌幹細胞に関するゲノミクス・エピジェネティクスな観点からの質問、TGF-beta の免疫担当細胞に対する役割を問う質問などやはり多角的な視点からの質疑が飛び交い、東北大学の先生方の癌に対する包括的な知識、さらに共に研究を盛り上げていこうという協力的な雰囲気にとっても感銘を受けました。

今回の合同研究会参加にあたり、出発直前に福岡空港での着陸トラブルがあり、予約便を含む多くの便が欠航となったため仙台への到着が危ぶまれました。そのため私共は緊急で別の経路を探してなんとか仙台に到着したという状況でした。そうした中、スケジュールの変更など、東北大学の先生はじめ、皆様の多大な努力のおかげで無事に会を開催できましたことを、御礼申し上げます。また、このような会を通じて、我々九州大学がんプロのメンバーは、東北大学の多様で深みのある研究内容に触れる機会を得て、多いに勉強になりましたし、得られた知見を今後の臨床・研究に活かしていこうと改めて思い、刺激を受けました。これからも、両大学がこの様な会を通じてますます発展し、引き続き長く交流を続けていけることを心より祈念いたします。

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン』

採択事業

東北次世代がんプロ養成プラン / 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

東北大学腫瘍内科 / 九州大学血液・腫瘍・心血管内科 合同研究会プログラム

第1回腫瘍内科医交流セミナー 報告書

平成30（2018）年5月
